



Tadashi Koide 小出直

Cardiovascular Division,  
Kanto Central Hospital,  
Tokyo, Japan

Dr Koide graduated from the University of Tokyo Medical School in 1958. He worked for the Second Department of Internal Medicine, University of Tokyo 1959-1984 Feb., except for a period of 1966-1968, spent as a research fellow of Cardiology and Biochemistry in the Department of Biological Sciences, University of Chicago. His final position was Assistant professor in University of Tokyo and since Feb 16, 1984 he has been Director of Cardiovascular Division, Kanto Central Hospital, Tokyo. His areas of interest are in cardiomyopathies, ischemic heart disease, myocardiology and clinical topics.

## 心肌病的預後及治療

### PROGNOSES AND TREATMENTS OF CARDIOMYOPATHIES

醫 22 陳貞吟 譯

心肌病這種徵候群可出現於各種疾病，其引發原因也相當多，因此它的預後及治療方針，也隨著有所差異。

目前依世界衛生組織及 *ISFC* 的分類，心肌病大致分為三大類：肥厚型 *Hypertrophic*、擴大型 *Dilated*、及限制型 *Restrictive*。其中限制型極少出現在溫帶、寒帶地區，本篇文章主要討論其他兩類心肌病。

#### I、肥厚型心肌病預後

依西方多數研究中心的報告，本型病人每年死亡率約 3.4%，而日本研究中心的報告，則是凡是未採用  $\beta$ -阻斷劑治療者中，肥厚型無阻塞性心肌病死亡率 2.0%，而肥厚型有阻塞性心肌病者每年死亡率為 3.5%<sup>3</sup>，可見左心室流出徑路是否阻塞對平均餘命影響不大。

死亡的方式，一半以上的病人是在出乎意料之下，很快的撒手而去，即令是那些運動能力未受影響的病人也是如此，另外有四分之一的病人是死於心衰竭，其餘的有死於手術的，也有死於其他非心臟性原因的。

使用 24—48 小時可移動性監視裝置發現，患有各型心室心律不整的病人比沒有的病人容易死於猝死<sup>4,5</sup>，所以很明顯的可以看出，大多數的猝死和心室心律不整有關，另外身體的活動量也很有關係。

#### II、肥厚型心肌病的治療

肥厚型心肌病的病患對於具有競賽性的運動必

需嚴格加以限制，尤其很多患者往往在輕度的身體運動忽然開始或突然中止時，發生猝死，所以即使是日常生活的中等度運動，也該有運動前的暖身運動和運動後的緩和運動。

對於肥厚型心肌病的藥理治療而言，第一選擇用藥是腎上腺激素性的  $\beta$ -阻斷劑。大家都知道此類藥物對減輕病患主觀上的症狀相當有效，特別是對那些左心室血流流出徑路受阻的病人<sup>6,7</sup>。

$\beta$ -阻斷劑產生作用的機轉，可能有以下各種方式：

1. 有效地抑制實性心搏過速，維持此時左心室舒張期血液的填充。

2. 有效地抑制左心室血液外流時內外壓力差增加的趨勢<sup>8</sup>。

至於本藥是否可改善存活率，延長患者壽命，則仍在爭論中，若依歐美的研究<sup>2</sup>，答案是否定的，但依日本的研究報告<sup>3,9</sup>，對降低病患出現猝死率的效果頗佳，尤其是那些左心室血流流出徑路阻塞的病人效果更佳。(表一)

不過即使是日本的報告，對已使用  $\beta$ -阻斷劑

Table 1. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy and the effect of beta-blockers.

Beta-blocker	HOCM		HNCM		
	No	Yes	No	Yes	
Number of cases	84	119	254	116	
Follow-up period	year	3.7±3.9	5.1±3.0 <sup>#</sup>	3.9±4.0	4.1±3.5
Cardiac death	n(%)	11 (13)	5 (4)*	20 (8)	3 (3)
	%/year	3.5	0.8	2.0	0.6
Sudden death	n(%)	11 (13)	4 (3)*	16 (6)	2 (2)
	%/year	3.5	0.7	1.6	0.4

HOCM: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HNCM: Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy

<sup>#</sup>: p < 0.01, \* : p < 0.05 (Ref. 3)

治療的患者而言，猝死仍是一大威脅。另外，我們要緊記在心的一點是，肥厚型心肌病病人，其心肌收縮功能事實上並不正常，那是靠著心肌肥厚代償性增加作用，而產生一種表面正常的假象，這點對某些末期患者而言，更是明顯，此時  $\beta$ -阻斷劑往往加重心衰竭的程度，所以  $\beta$ -阻斷劑仍受到某些限制，而非萬靈丹。

現在新出現一種乃一阻斷劑的代用藥 *Verapamil*，已被使用於治療本症，不但可以減輕症狀，更可增加運動的忍受量<sup>11</sup>。*Verapamil* 的效用可能和下列因素有關。

1. 由於降低心肌收縮力，降低了左心室血流流出時內外壓差<sup>12</sup>。
2. 長期使用可增加相對性的心搏過慢現象。

3. 抑制室上性心搏過速，並降低左心室填充壓，進而降低後負荷 *after load*。

可是 *Verapamil* 也帶來了以下副作用，所以使用時務必小心。

1. 動脈性低血壓可能會增加左心室血流流出徑路阻塞的程度。
2. 過度的實性心搏過慢及心房心室傳導阻斷可能會產生。
3. 在某些末期病患，心衰竭的現象也許會惡化<sup>13</sup>。

除了 *Verapamil* 這種鈣離子阻斷藥外，還有二種常用的鈣離子阻斷藥，一種是 *Diltiazem*，另一種是 *Nifedipine*。的作用類似 *Verapamil*，副作用也大致相同。*Nifedipine* 對肥厚型心肌病

人的胸痛<sup>14</sup>和呼吸困難<sup>15</sup>症狀的改善很有效。它在血液動力學上的功效來自於它可以降低左心室舒張末期的壓力<sup>9-15</sup>。但是很特殊的一點是，舒張末期壓力的降低與舒張末期左心室容積的降低却不太有關係。其原因很可能是因為左心室舒張期可容性增加<sup>9-15</sup>，至於可容性增加是不是僅僅由於後負荷降低的結果，或有其他因素則仍不清楚。(圖一)。

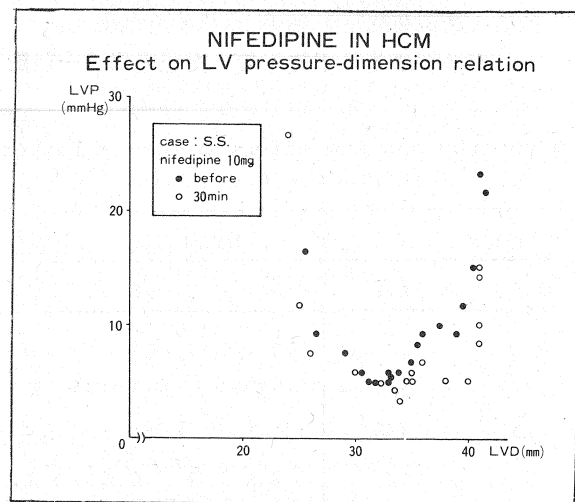


Fig. 1: Acute effect of nifedipine on left ventricular diastolic compliance in hypertrophic cardiomyopathy.

Left ventricular diastolic pressure-dimension relation before (closed circle) and 30 minutes after (open circle) sublingual administration of 10 mg of nifedipine in a case of hypertrophic cardiomyopathy was shown. The pressure (ordinate) was measured by a high-fidelity catheter-tip manometer and the dimension (abscissa) was measured simultaneously by M-mode echocardiography. Apparently, left ventricular pressure decreased after nifedipine without a change of dimension, suggesting an increase of left ventricular diastolic compliance.

無論如何，Nifedipine用在那些左心室血液流出時內外壓差很大的病人身上時，必需特別小心，因為Nifedipine強烈的降血壓作用，及緊接而來的交感神經的反彈作用，為了避免交感神經的反彈作用，最好的辦法是採用Nifedipine與β-阻斷

劑併用的用藥方式<sup>16</sup>，這種方式比使用Verapamil更好，因為它不會有實性停止或是心房心室傳導阻斷的現象發生。

為了抑制心室心律不整，抗心律不整藥的使用往往是必需的，本文作者曾使用了少量Disopyramide或Quinidine但副作用都很大，另外Amiodarone這種藥作用效果還不錯，可作為選擇用藥<sup>17</sup>，可是它的副作用還是不小，有角膜色素沉著等，所以依然需要更多的使用經驗才能確立此藥的用藥方向。

當左心室血統流出時，內外壓差過大，經使用內科療法效果不佳時，可考慮手術治療法，不論是心肌切開切除術Septal myotomy-myectomy<sup>18</sup>或換人工瓣膜Mitral Valve replacement with low profile valve<sup>19</sup>，手術方式對減輕症狀效果均不錯，但手術並不能免除猝死的威脅，而且手術本身引起的死亡也不能忽略。

### III、擴大型心肌病的預後

擴大型心肌病病人的預後相當差，依作者的經驗，約有半數病人在發展出第三、第四級心衰竭後數年內即告死亡<sup>20</sup>，若依以往的報告，預後更差。

決定擴大心肌病預後最重要的因素是左心室的功能狀態，而左心室的功能如何，可由舒張末期容積及射出率Ejection fraction得知<sup>21</sup>。

對大多數病人而言，心衰竭是最重要的死亡原因，另一重要原因是猝死，猝死的發生與心律不整關係密切，由日本研究報可獲證實<sup>22</sup>，五位死亡者(他們均有未治療的完全性心臟傳導阻斷)中有四位也是死於猝死。

有少數病患的死亡與血栓栓塞現象的證據，常在短期不知不覺中發生了多次肺部血栓栓塞，而且反覆地出現，所以這類病人的預後非常不好<sup>20</sup>。

### VI、擴大型心肌病的治療

擴大型心肌病的基本治療方式包括，限制身體活動量、限鹽、使用毛地黃、利尿劑，但有嚴重心

肌衰竭的病人，在使用毛地黃時要特別小心，還有少尿、肌氨酸酐廓清率降低等這些腎功能下降狀態以及毛地黃和Quinidine或和Spironolactone併用時會導致毛地黃的廓清率降低，此時更須小心使用。

擴大型心肌病在典型方法醫治下，預後算是最好的了(見圖二)。新使用血管擴張劑及非毛地黃強心劑是否有延長患者壽命之功效，仍不清楚。

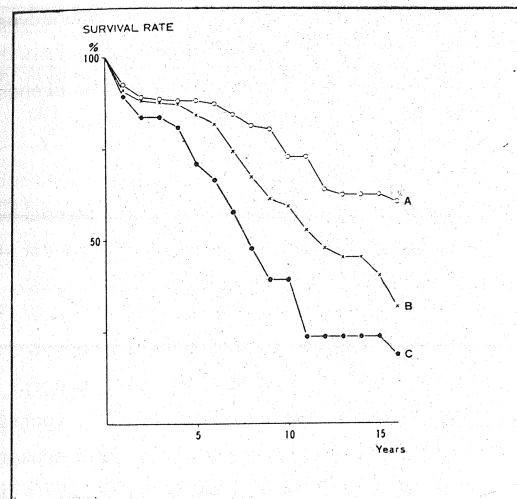


Fig. 2: Survival curves of dilated cardiomyopathy.

Survival curves were calculated by the life table method from our own 36 cases. The curve A shows the life expectancy from the probable first manifestation of the disease, curve B from the time of first appearance of subjective symptoms of the disease, and curve C from the time of the first appearance of class III to IV heart failure (from reference 20).

除非病人是末期心衰竭，完全性心臟傳導阻斷患者，應考慮使用人工心臟整律器。依照日本研究報告，植入人工整律器不但可避免猝死的發生，更可改善預後<sup>22</sup>，只是使用人工整律器案例不很多就是。(表二)

Table 2. Effect of pacemaker implantation on the prognosis of idiopathic cardiomyopathy with complete heart block.

Pacemaker	Not implanted	Implanted
Number of cases	7	25
Death	5 (71%)	6 (24%)
Sudden death	4 (57%)	2 (8%)
Heart failure	1	1
Cerebral embolism	0	1
Non-cardiac death	0	2

(Ref. 22)

適合於治療大型心肌病病患。

*Warfarin* 可用於防止有嚴重低心傳血量，心房纖維顫動或明顯心臟擴大的病人出現血栓栓塞。不過，一般而言它的使用很麻煩，臨床上也少用，大概大多用於曾發生過血栓栓塞併發症的病人。近來抗血小板藥的使用越來越常見，漸有取代或和 *Warfarin* 合併使用的趨勢，雖然它防止產生血栓栓塞的功效仍未被證明。在各種抗血小板藥中以 *Aspirine* 的使用最要注意，因為 *Aspirine* 不但會抑制 *loop diuretics* 和 *Spironolactone* 的利尿作用，也可導致少尿。

對於末期大型心肌病病患而言，內科療法效果相當有限，可考慮心臟移植手術，心臟移植手術病人的三年存活率，根據最近的報告可達 60% 。

#### 參考資料

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672,1980.
2. Shah PM et al: The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a multicenter study. *Circ Res* 34-35 (suppl II):II-179, 1974.
3. Murao S, Takabatake Y & Koide T: Report of the Subcommittee on the Prevention and Treatment of Cardiomyopathies. Report of the Committee on Idiopathic Cardiomyopathy, Japanese Ministry of Health and Welfare -- 1982, pp.55-62 (in Japanese).
4. McKenna WJ et al: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 46:168,1981.
5. Maron BJ et al: Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am*

*J Cardiol* 48:252,1981.

6. Cherian G et al: Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br med J* 1:895,1966.
7. Adelman AG et al: Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 32:804,1970.
8. Matlof HJ & Harrison DC: Acute haemodynamic effects of practolol in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* 35:152,1973.
9. Koide T, Takabatake Y & Murao S: Current trend in the treatment of cardiomyopathy in Japan. *Abstr of the VIII Asian-Pacific Congress of Cardiology*, p.18, 1983.
10. Koide T & Murao S: Pathophysiology of idiopathic cardiomyopathy, with special reference to the relation of left ventricular pump function, anatomy, and myocardial function. *Gendai-Iryo* 8:369,1976 (in Japanese).
11. Rosing DR et al: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effect on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 60:1208, 1979.
12. Rosing Dr. et al: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 60:1201,1979.
13. Epstein SE & Rosing DR: Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 64:437,1981.
14. Koide T et al: Long-term clinical effect of calcium inhibitors in hypertrophic cardiomyopathy compared to the effect of beta-adrenergic blocking agents. *Jpn*

*Heart J* 22:87,1981.

15. Lorell BH et al: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 65:499,1982.
16. Landmark et al: Haemodynamic effects of nifedipine and propranolol in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 48:19,1982.
17. McKenna WJ et al: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. II. Comparison of amiodarone and verapamil in treatment. *Br Heart J* 46:173,1981.
18. Morrow AG et al: Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessment in 83 patients. *Circulation* 52:88,1975.
19. Krajcer Z et al: Septal myomectomy and mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: an echocardiographic and hemodynamic study. *Circulation* 62(suppl I): I-158,1980.
20. Koide T et al: Variable prognosis in congestive cardiomyopathy: Role of left ventricular function, alcoholism, and pulmonary thrombosis. *Jpn Heart J* 21:451,1980.
21. Hamby RI: Primary myocardial disease: a prospective clinical and hemodynamic evaluation in 100 patients. *Medicine* 49:55,1970.
22. Murao S: Enquate study by the Subcommittee on Treatment of Cardiomyopathy. Report of the Committee on Idiopathic Cardiomyopathy, Japanese Ministry of Health and Welfare--1979, pp.218-229 (in Japanese).

23. Leier CV et al: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 67:817,1983.

24. Walsh WF & Greenberg BH: Results of long-term vasodilator therapy in patients with refractory congestive heart failure. *Circulation* 64:499,1981.

25. Kramer BL, Massie BM & Topic N: controlled trial of captopril in chronic heart failure: a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 67: 807,1983.

26. Weber KT et al: Pritbuterol, an oral beta-adrenergic receptor agonist, in the treatment of chronic cardiac failure. *Circulation* 66:1262,1982.

27. Hassell LA, Fowles RE & Stinson EB: Patients with congestive cardiomyopathy as cardiac transplant recipients: indications for and results of cardiac transplantation and comparison with patients with coronary artery disease. *AM J Cardiol* 47:1205,1981.